



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 0006583-8 A**

(22) Data de Depósito: 22/12/2000
(43) Data de Publicação: 30/07/2002
(RPI 1647)



(51) Int. Cl.⁷.:
C07C 31/36
C07C 49/215
C07C 49/217
A61K 31/047
A61K 31/12
A61P 35/00

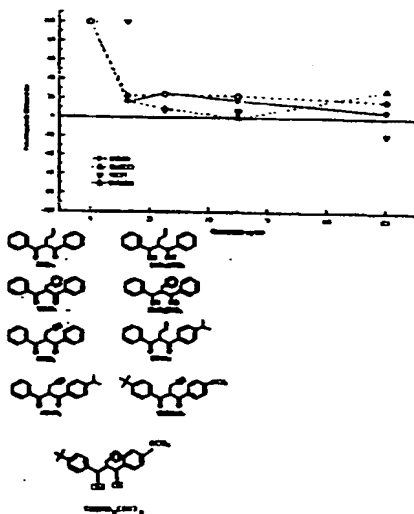
(54) Título: **OBTENÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE DIBENZOILMETANO QUE APRESENTAM ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA E DE APLICAÇÃO POTENCIAL COMO PROTETORES SOLARES**

(71) Depositante(s): Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP (BR/SP)

(72) Inventor(es): Anita Jocelyne Marsaloli, Aderbal Farias Magalhaes, Debora Nakai Biloti, Eva Goncalves Magalhaes, Francisco Benedito Teixeira Pessine, Joao Ernesto de Carvalho, Luciana Konecny Kohn, Marcia Aparecida Antonio, Marisa Alves Nogueira

(74) Procurador: Pedro Emerson de Carvalho

(57) Resumo: "OBTENÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE DIBENZOILMETANO QUE APRESENTAM ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA E DE APLICAÇÃO POTENCIAL COMO PROTETORES SOLARES". Sendo as referidas substâncias caracterizadas pelo fato de apresentar atividade contra as linhagens de células neoplásicas de melanoma, mama, mama resistente a pulmão, ditas substâncias apresentando as seguintes fórmulas gerais abaixo representadas: TMDMB₂(OH)₂



BEST AVAILABLE COPY

o [(4-iso-propil)fenil]-3-fenil-1,3 propanodiona (Eusolex® 8020), compostos comerciais utilizados em formulações cosméticas. Esta mesma classe de compostos apresentam atividade quimiopreventiva em tumores murino de pele, estômago, 5 cólon e mama ⁵.

Portanto é alvo de nosso interesse a obtenção de derivados de 1.3-difenilpropano-1,3-dionas visando agentes quimiopreventivos principalmente para neoplasias como melanoma, mama e mama resistente, 10 toquimicamente estáveis, podendo acumular a dupla função de protetor solar e efeito antineoplásico.

A Patente de Invenção em questão será descrita com referência aos desenhos abaixo relacionados, nos quais:

- 15 a figura 1 ilustra um gráfico relativo ao espectro de absorção da solução TMDMB₂(OH)₂ em diferentes tempos de irradiação (min), durante nove horas de irradiação, usando lâmpada UV;
- 20 a figura 2 ilustra um gráfico da curva dose-resposta da atividade antiproliferativa do 5FU sobre linhagens celulares tumorais humanas;
- 25 a figura 3 ilustra um gráfico da curva dose-resposta da atividade antiproliferativa do CPT 11 sobre as linhagens celulares tumorais humanas;
- a figura 4 ilustra um gráfico da curva dose-respos-

ta da atividade antiproliferativa do IDMB₂ sobre linhagens celulares tumorais humanas;

5

a figura 12 ilustra um gráfico da curva dose-resposta da atividade antiproliferativa do IDMP₂ sobre linhagens celulares tumorais humanas;

10

a figura 13 ilustra um gráfico da curva dose-resposta da atividade antiproliferativa do TMDMA₂ sobre linhagens celulares tumorais humanas;

15

a figura 14 ilustra um gráfico da curva dose-resposta da atividade antiproliferativa do TMDMB₂ sobre linhagens celulares tumorais humanas;

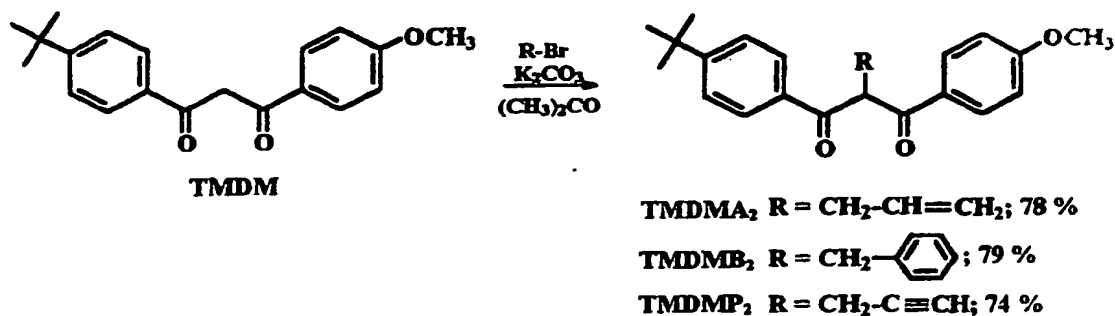
20

a figura 15 ilustra um gráfico da curva dose-resposta da atividade antiproliferativa do TMDMB₂OH₂ sobre linhagens celulares tumorais humanas; e
a figura 16 ilustra um gráfico da curva dose-resposta da atividade antiproliferativa do TMDMP₂ sobre linhagens celulares tumorais humanas;

25

Introduziram-se alterações na molécula do dibenzoilmetano (1,3-difenilpropano-1,3-diona) e nas de dois protetores solares: Parsol® 1789 e Eusolex® 8020.

Segue-se abaixo o procedimento

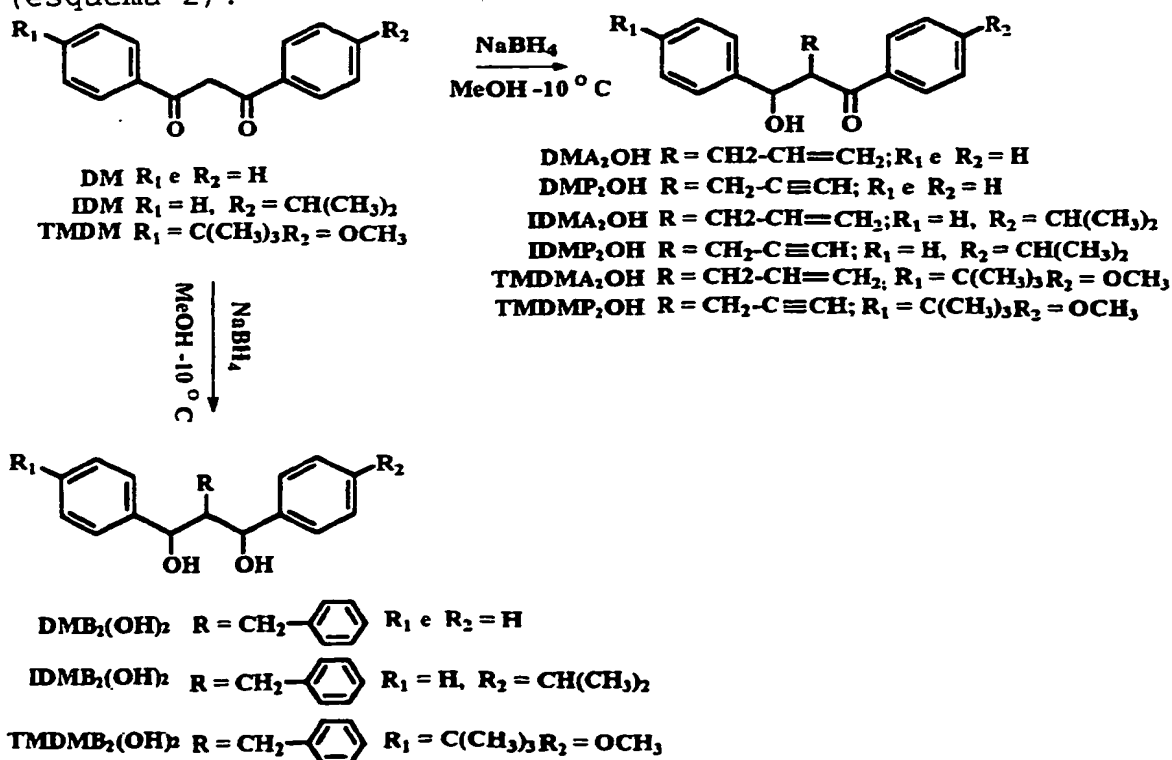


Segue-se abaixo a redução química prevista no presente processo.

Redução química com NaBH_4 .

5 Em um balão de uma boca de fundo redondo (25 mL) contendo a substância alquilada (1,0 mmol) e MeOH (3 mL), adicionou-se NaBH_4 (0,25 mmol) a -10°C . A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD, CH_2Cl_2). A mistura reacional foi purificada por CCP

10 (CH_2Cl_2) levando à obtenção do produto reduzido desejado (esquema 2).



Dos vinte compostos analisados fotoquimicamente visando determinar a estabilidade frente as radiações UVB e UVC, o composto TMDMB₂(OH)₂ foi o que apresentou melhor estabilidade fotoquímica na região do UVB.

Seguem-se abaixo considerações sobre a Citotoxicidade em linhagens de células neoplásicas de humanos⁸.

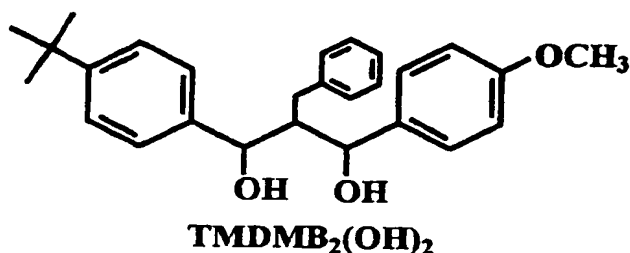
A avaliação da atividade anti-proliferativa foi efetuada em cultura de células tumorais humanas fornecidas pelo "National Cancer Institute" (NCI-USA). Os diversos produtos foram avaliados em cultura de células tumorais de mama (MCF 7), mama resistente (NCI ADR), pulmão (NCI 460) e melanoma (UACC 62) em concentrações crescentes (15,6; 31,2; 62,5 e 125 µg/mL). Após um período de incubação de 48 horas, as células foram fixadas através da adição de ácido tricloroacético (50%). Após 60 minutos, o ácido tricloroacético foi removido por aspiração e a seguir as placas foram lavadas com água corrente para, após secagem, serem coradas com a sulforrodamina B (SRB). O excesso de SRB foi removido das placas após 10 minutos através de lavagem com ácido acético a 1%. Finalmente, o corante foi solubilizado por adição de tampão tris base. A leitura óptica foi realizada por leitor ELISA em 515 nm.

O índice de citotoxicidade (IC) foi calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$100 \% \times \frac{(1 - \text{valor de DO experimental})}{(\text{valor de DO controle})}$$

∴ DO é a densidade ótica.

Esquema 4 - Substâncias mais ativas contra as linhagens de células neoplásicas de melanoma, mama, mama resistente e pulmão.



Esquema 5 - Substância ativa contra as linhagens de células neoplásicas de melanoma, mama, mama resistente e pulmão e que atua como protetor solar contra radiações UVC e UVB.

Assim sendo, o presente invento compreende:

- 10 a) o uso das referidas substâncias como protetores solares UVB e UVC em formulações cosméticas;
- b) o uso das referidas substâncias como agentes antineoplásicos em formulações medicamentosas de uso interno;
- c) o uso das referidas substâncias como protetor solar UVB .
- 15 e UVC e como agentes antineoplásicos em formulações cosméticas.

As substâncias DMA₂, DMA₂(OH)₂, DMB₂, DMB₂(OH)₂, DMP₂, IDMA₂, IDMP₂, TMDMB₂(OH)₂ e TMDMP₂ apresentam eficiência como agentes antineoplásicos contra células neoplásicas de mama (MFC 7), mama resistente (NCI ADR), melanoma (UACC62) e pulmão (NCI460) *in vitro*.

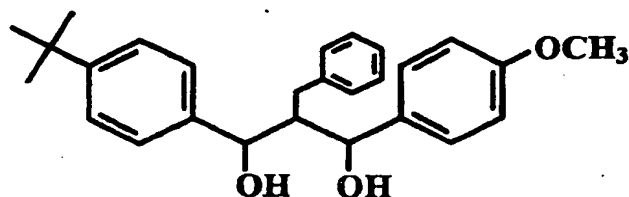
As substâncias DMP₂, DMB₂(OH)₂ e TMDMB₂(OH)₂ apresentam atividade contra linhagens de células neoplásicas de melanoma (UACC 62) *in vitro*.

Comportamento Fotoquímico, Frente às Radiações Ultravioleta UVA, do Protetor Solar Parsol® 1789, Incluindo em β -Ciclodextrinas. 1998, 61p, Dissertação (Mestre em Ciências). Instituto de Química UNICAMP.

5

⁸Monks, a., Scudiero, D., Skehan, P., Shoemaker, R., Paull, K., Vistica, D., Hose, C., Langley, J., Cronise, P., Vaigo-Wolff, A., Gray-Goodrich, Mlk Campbell, H., Mayo, J., Boyd, M. Journal of the National Institute, 83, 758 (1991).

substância apresentando a fórmula geral abaixo representada:



TMDMB₂(OH)₂

3. "OBTENÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE DIBENZOILMETANO QUE APRESENTAM ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA E DE APLICAÇÃO POTENCIAL COMO PROTETORES SOLARES", segundo o reivindicado em 1, sendo a referida substância caracterizada ainda pelo fato de apresentar atividade como protetor solar contra radiações UVC e UVB.

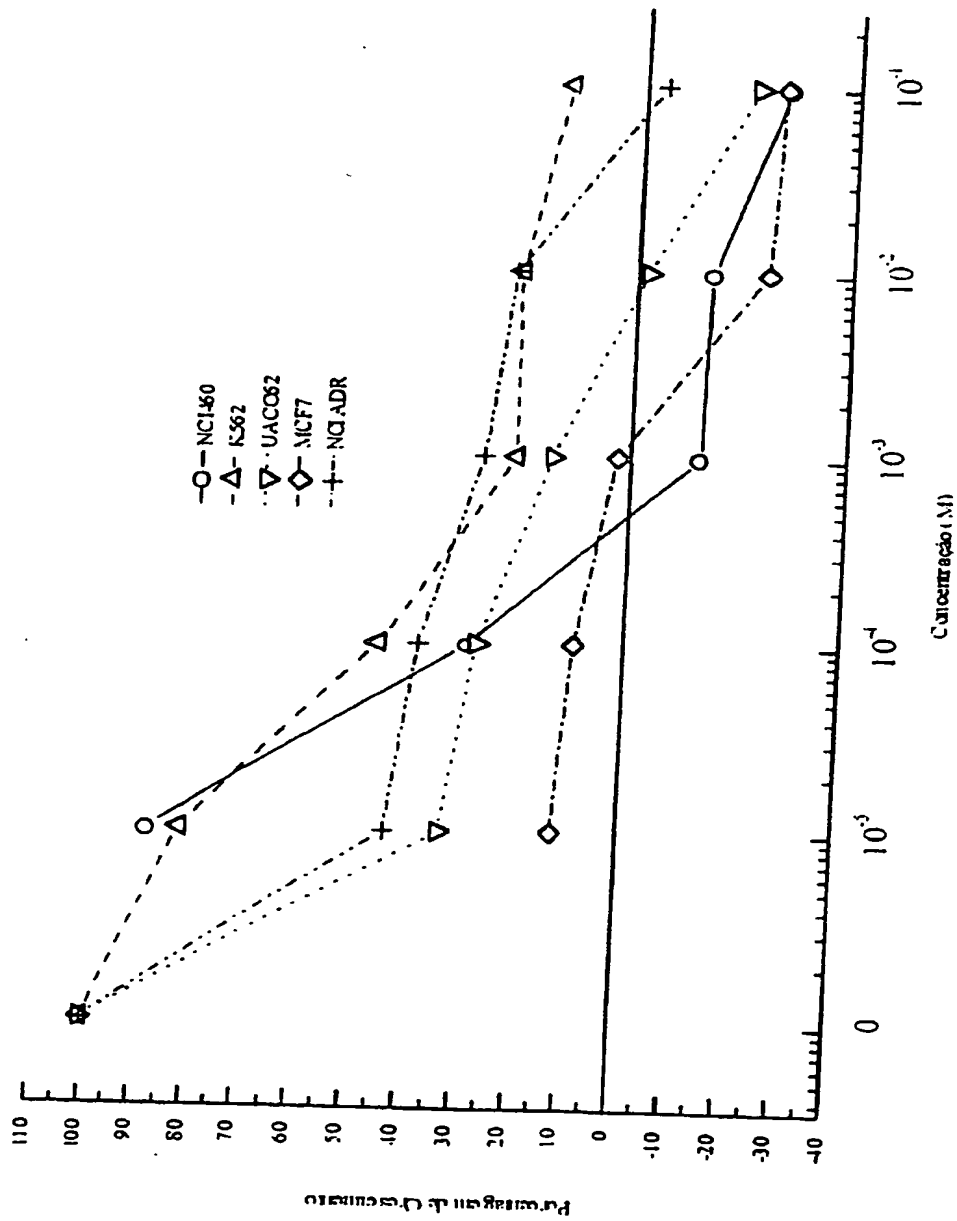


FIG.-2

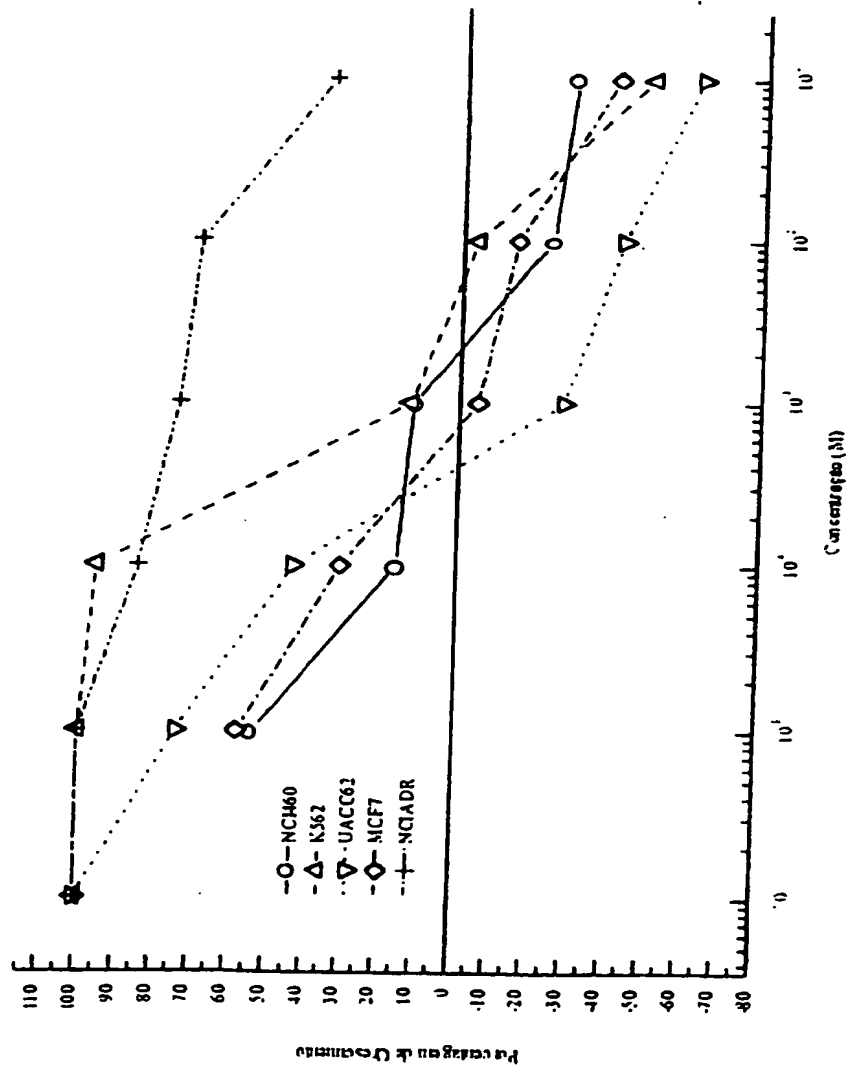


FIG. -4

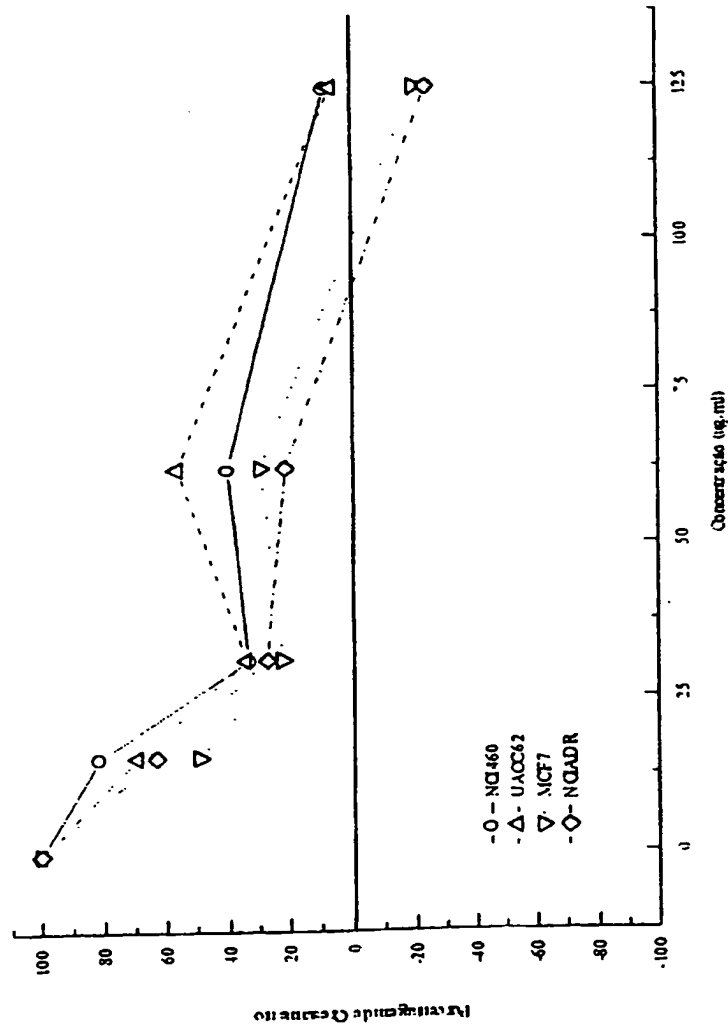


FIG-6

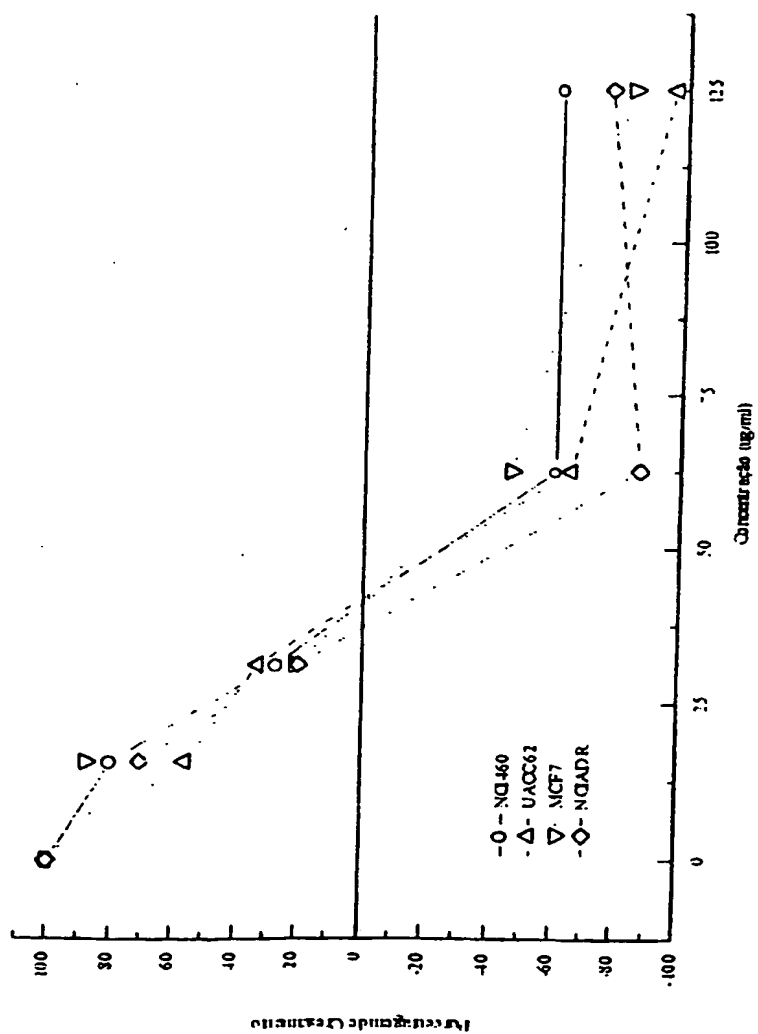


FIG-8

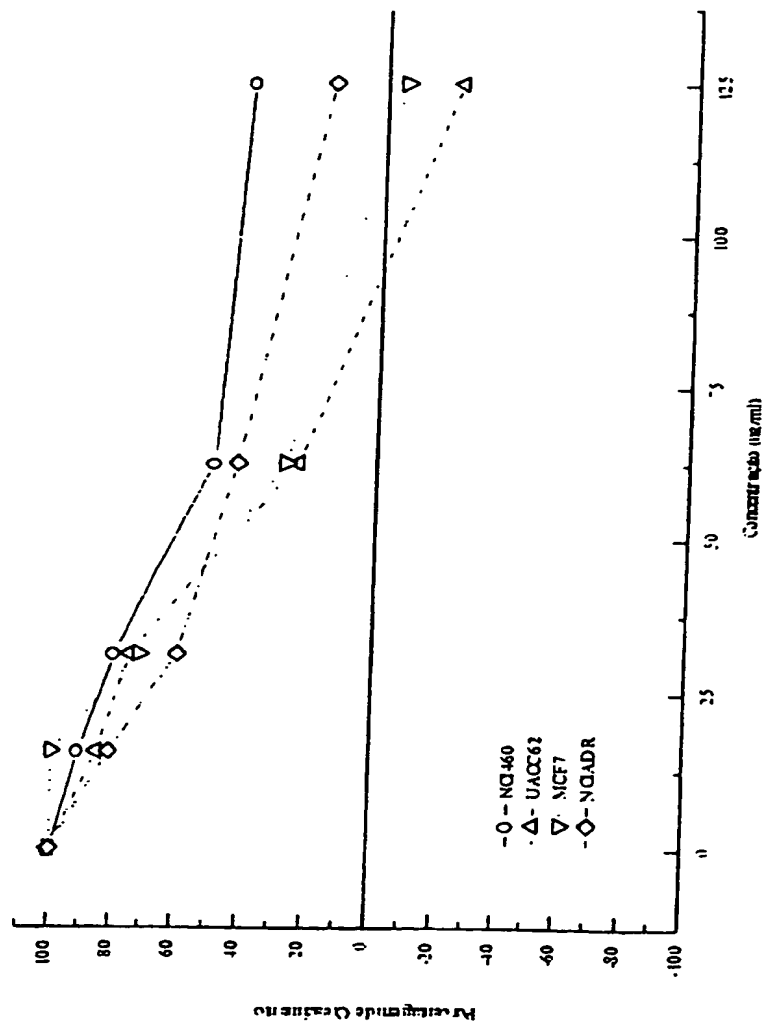


FIG-10

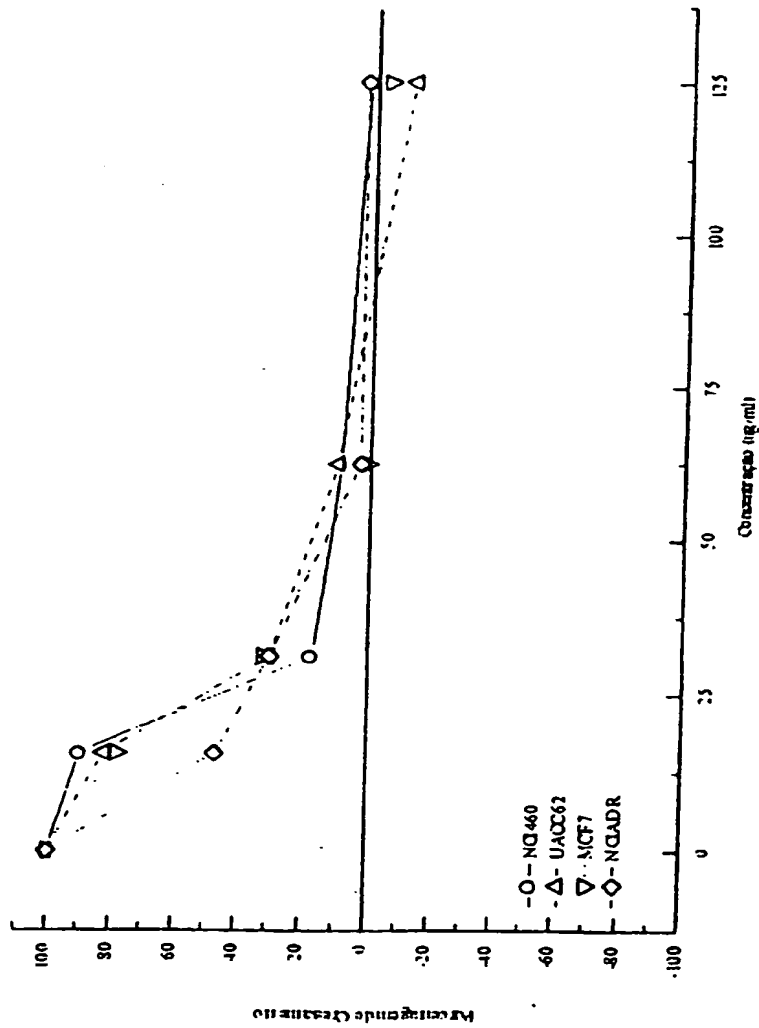


FIG-12

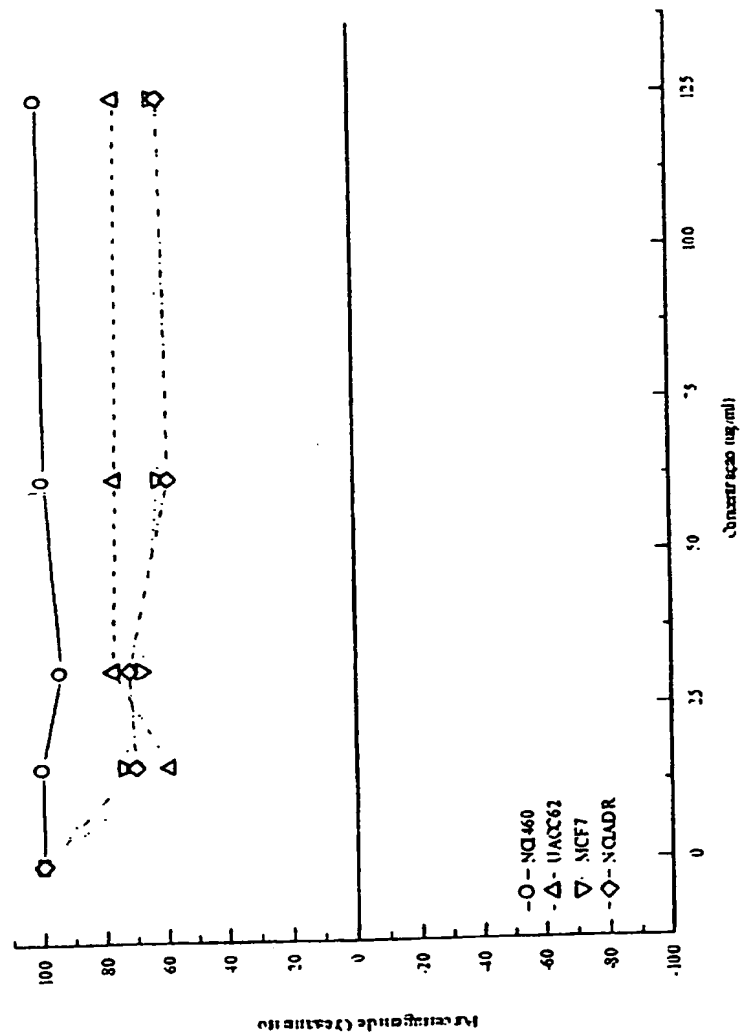
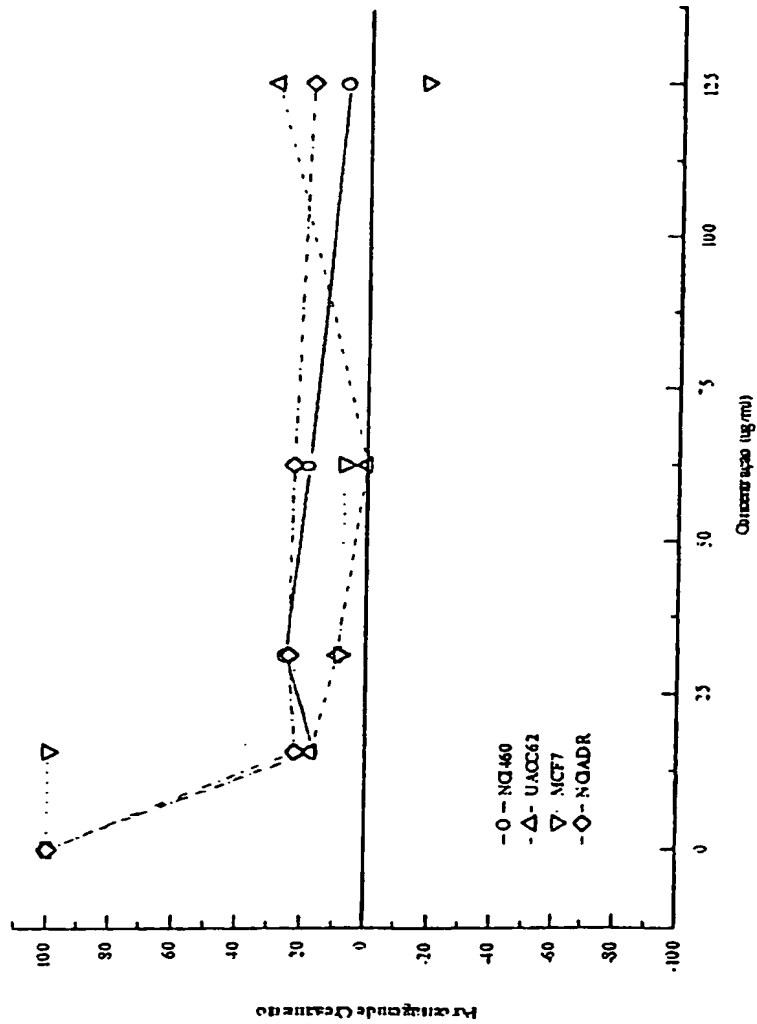


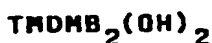
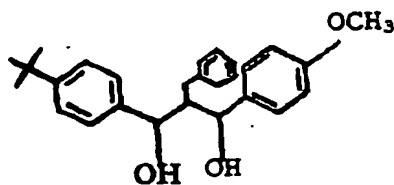
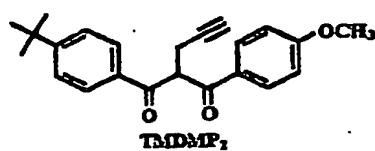
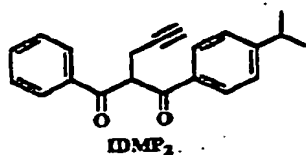
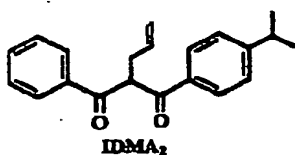
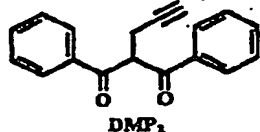
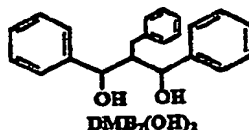
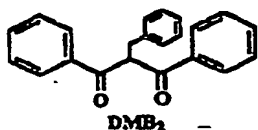
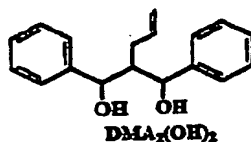
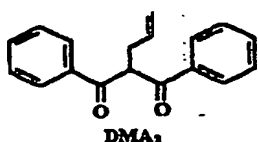
FIG-14



F16-16

RESUMO

5 DE DIBENZOILMETANO QUE APRESENTAM ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA E DE APLICAÇÃO POTENCIAL COMO PROTETORES SOLARES", sendo as referidas substâncias caracterizadas pelo fato de apresentar atividade contra as linhagens de células neoplásicas de melanoma, mama, mama resistente a pulmão, ditas substâncias apresentando as seguintes fórmulas gerais abaixo representadas:



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.